

Requested document:	JP60214784 click here to view the pdf document
----------------------------	---

HETEROCYCLIC COMPOUND

Patent Number: JP60214784
Publication date: 1985-10-28
Inventor(s): JIYOOJI BURANCHI EWAN; DEIBITSUDO SEDORITSUKU HAMUBAA; IAN HARORUDO KOOTESU; JIEEMUZU ANGASU BERU
Applicant(s): GLAXO GROUP LTD
Requested Patent: ☐ [JP60214784](#)
Application Number: JP19850012318 19850125
Priority Number (s): GB19840001888 19840125
IPC Classification: A61K31/415; C07D209/00; C07D209/86; C07D209/88; C07D233/00; C07D403/06
EC Classification:
Equivalents: JP1720916C, JP3078862B, ZA8500619

Abstract

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-214784

⑤ Int. Cl.⁴C 07 D 403/06
A 61 K 31/415

識別記号

A A T

庁内整理番号

7431-4C
7330-4C※

④ 公開 昭和60年(1985)10月28日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全25頁)

⑭ 発明の名称 複素環式化合物

⑯ 特 願 昭60-12318

⑰ 出 願 昭60(1985)1月25日

優先権主張 ⑱ 1984年1月25日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8401888

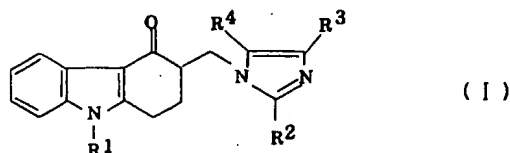
㉑ 発 明 者 イアン、ハロルド、コ イギリス国ハートフォード、ウッドランズ、ロード、35
ーテス㉒ 発 明 者 ジェームズ、アンガ イギリス国ハートフォードシャー、ウエア、コルツフツ
ス、ベル ト、ロード、4㉓ 発 明 者 デイビッド、セドリッ イギリス国ロンドン、ダブリュ13、イーリング、アーガイ
ク、ハムバー ル、ロード、108㉔ 出 願 人 グラクソ、グループ、 イギリス国ロンドン、ダブリュ1ワイ、8ディーエッチ、
リミテッド クラージス、ストリート、6/12、クラージス、ハウス㉕ 代 理 人 弁理士 猪 股 清 外3名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 複素環式化合物

2. 特許請求の範囲

1. 下記一般式(I)の化合物、ならびに該化合物の生理学的に容認される塩および溶媒和物からなる群から選ばれる複素環式化合物。



ここに、 R^1 は水素原子、または $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ アルケニル、フェニルまたはフェニル- $C_{1\sim 3}$ アルキルを表わし、 R^2 、 R^3 および R^4 にて表わされる群の一つは水素原子または $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニルまたはフェニル- $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、そして他の二つの群はそれぞれ同一または異別である

ことができ、水素原子または $C_{1\sim 6}$ アルキル基を表わす。

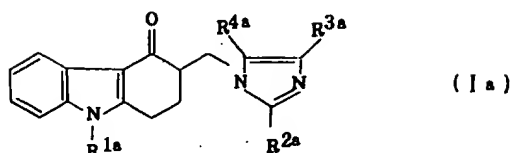
2. R^1 が水素原子または $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルまたは $C_{3\sim 6}$ アルケニル基を表わす、特許請求の範囲第1項の化合物。

3. R^2 、 R^3 および R^4 で表わされる群の一つが $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルまたは $C_{3\sim 6}$ アルケニル基を表わし、そして他の二つの群はそれぞれ同一または異別であることができ、水素原子または $C_{1\sim 3}$ アルキル基を表わす、特許請求の範囲第1項または第2項の化合物。

4. R^1 が水素原子または $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{5\sim 6}$ シクロアルキルまたは $C_{3\sim 4}$ アルケニル基を表わし、 R^2 が水素原子を表わしそして R^3 および(または) R^4 が $C_{1\sim 3}$ のアルキル基を表わすか、或いは R^2 が $C_{1\sim 3}$ アルキル基を表わしそして R^3 および R^4 の両者が水素原子を表わす、特許請求の範囲第1項の化合物。

5. 一般式(I)の化合物、ならびに該化合物の生理学的に容認される塩および溶媒和物、であ

る、特許請求の範囲第1項の化合物。



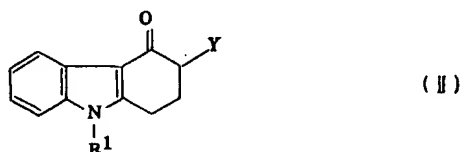
こゝに、 R^{1a} は水素原子またはメチル、エチル、プロピル、プロパ-2-イル、プロパ-2-エニルまたはシクロペンチルの基を表わし、 R^{3a} は水素原子を表わし、 R^{2a} はメチル、エチル、プロピルまたはプロパ-2-イルの基を表わしそして R^{4a} は水素原子を表わすか、或いは R^{2a} は水素原子を表わしそして R^{4a} はメチルまたはエチルの基を表わす。

6. 1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチル1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン、ならびに該化合物の生理学的に容認される塩および溶媒和物、である、特許請求の範囲第1項の化合物。

7. 1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メ

こゝに、 R^1 は水素原子、または $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ アルケニル、フェニルまたはフェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル基を表わし、 R^2 、 R^3 および R^4 にて表わされる群の一つは水素原子または $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニルまたはフェニル- $C_{1\sim3}$ アルキルであり、そして他の二つの群はそれぞれ同一または異別であることができて水素原子または $C_{1\sim6}$ アルキル基を表わす。

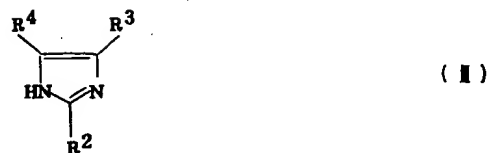
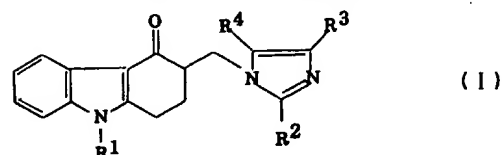
(A) 一般式(II)の化合物



(こゝに R^1 は上記の定義の通りでありそしてYは反応性置換基を表わす)または該化合物の保護された誘導体を、一般式(III)のイミダゾール

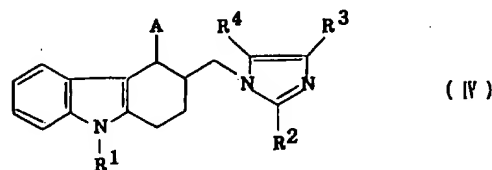
チル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-9-(プロパ-2-エニル)-4H-カルバゾル-4-オン、9-シクロペンチル-1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン、1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-9-(プロパ-2-イル)-4H-カルバゾル-4-オン、および該化合物の生理学的に容認される塩および溶媒和物、である、特許請求の範囲第1項の化合物。

8. 下記の工程からなることを特徴とする、下記一般式(I)の化合物または該化合物の生理学的に容認される塩もしくは溶媒和物の製造法。



(こゝに R^2 、 R^3 および R^4 は上記の定義の通りである)または該化合物の塩と反応させる工程、または

(B) 式(IV)の化合物

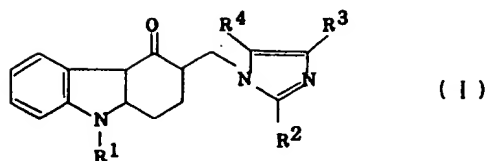


(こゝにAは水素原子またはヒドロキシル基を表わし、そして R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は上記の定義の通りである)または該化合物の塩または保護された誘導体を酸化する工程、または(C) 式(I)の化合物または該化合物の塩または保護された誘導体を式(I)の他の化合物に転化させる工程、または

(D) 式(I)の化合物の保護された形態から保護基を除去し、式(I)の化合物がエナンチオマーの混合物として得られるときには必要に応じてこの混合物を分離して所望エナンチオマーを得る工程、

および(または)式(I)の化合物が遊離塩基の場合に必要な応じて該遊離塩基を塩に転換する工程。

9. Yがアルケニル基=CH₂またはZが容易に置換できる原子または基である式CH₂Zの基を表わす、特許請求の範囲第8項(A)の製造法。
10. 式(I)の化合物または該化合物の塩または保護された誘導体をアルキル化または水素添加によつて式(I)の他の化合物に転換する、特許請求の範囲第8項(C)項の製造法。
11. 下記的一般式(I)の少くも一種類の化合物または該化合物の生理学的に容認される塩または溶媒和物を少くも一種類の生理学的に容認される担体または賦形剤と共に含む薬剤。



ここに、R¹は水素原子、またはC₁~10アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₃~6アルケニル、フェニルまたはフェニル-C₁~3アルキルを表わし、R²、R³およびR⁴にて表わされる群の一つは水素原子またはC₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₂~6アルケニルまたはフェニル-C₁~3アルキルであり、そして他の二つの群はそれぞれ同一または異別であることができて水素原子またはC₁~6アルキル基を表わす。

3. 発明の詳細な説明

発明の背景

技術分野

本発明は、複素環式化合物、該化合物の製法、該化合物を含有する調合薬、および該化合物の医

学的用途に関する。特に、本発明は、或る5-HTロキシトリプタミン(5HT)リセプター化合物に関する。

末梢神経および血小板中に多く内生的に生起する5HTは、主求心性神経の末端に位置する5HTリセプターに特定の作用して、人間に痛みを生じさせることが知られている。5HTのニューロン(神経単位)の影響に拮抗する化合物は、鎮痛作用を有すること、例えば、片頭痛の痛みを軽減すること、が従来知られている。また5HTは、同じ5HT-リセプターの機構によつてラットの分離された迷走神経の標本を減価させ、そしてこの影響の抑制はイン・ビボの鎮痛効果と相関関係がある。

また、5HTは中枢神経系の神経単位経路中に広範囲に生じ、そしてこれらの5HTを含む経路の障害は気分、精神運動活性、食欲および記憶等の行動症候群を変化させることが知られている。主求心性神経末端部に存在するものと同種類の「神経単位」の5HT-リセプターは中枢神経系にも

存在するので、5HTの神経単位の影響を拮抗する化合物は、精神分裂症、不安症、肥満症および躁病等の病状の治療に有用であると信じられる。

先行技術

このような病状の現状の治療には多くの不利がある。例えば、片頭痛の既知の治療法にはエルゴタミンのような血管収縮剤の投与があるところ、この薬剤は非選択的でありそして身体中の血管を収縮させる。従つて、エルゴタミンは、望ましくない、潜在的に危険な副作用を有する。また片頭痛は、アスピリンまたはパラセタモルのような鎮痛剤を、通常はメタクロプラミドのような制吐剤と組合せて投与して治療されようが、これらの治療の価値は限られたものでしかない。

同様に、精神分裂症のような精神病の現状の治療には、錐体外路の副作用のような数多くの重大な副作用がある。

従つて、片頭痛または精神分裂病のような、5HTを含む経路の障害に関与する病状を治療するための、安全かつ効果的な薬剤の需要が存在する。

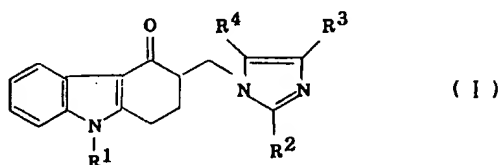
「神経単位」の5HTリセプターにて効力があり、そして選択的である拮抗質である化合物は、このような任務を達成すると信じられる。

発明の説明

化合物

本発明者等は、「ニューロン（神経単位）」の5HTリセプターにて効力がありそして選択的である一群の3-イミダゾリルメチルテトラヒドロカルbazolon類を見出した。

従つて、本発明は、一般式(I)のテトラヒドロカルbazolon、および生理学的に容認される塩および溶媒和物（例えば水和物）を提供するものである。



こゝに、 R^1 は水素原子、または $C_{1\sim 10}$ のアルキル、 $C_{3\sim 7}$ のシクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ のアルケニル、

ル、フェニルまたは3-フェニルプロピル基であり得る。

シクロアルキル基は、例えばシクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基であり得る。

このテトラヒドロカルbazolon環の3-位置の炭素原子は、不斉性でありそしてR-配置またはS-配置構造にて存在し得ることが理解される。本発明は、式(I)の化合物の個々の異性体形態およびこれらのラセミ体を包含するすべての混合物の両者を対象とするものである。

一般式(I)のインドール類の適当な生理学的に容認される塩には、有機酸または無機酸にて形成される酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩およびマレイン酸塩が含まれる。溶媒和物は、例えば水和物であり得る。

一般式(I)で表わされる化合物の好ましい種類は、 R^1 が水素原子または $C_{1\sim 6}$ のアルキル、 $C_{3\sim 6}$ のシクロアルキルまたは $C_{3\sim 6}$ のアルケニル、

フェニルまたはフェニル- $C_{1\sim 3}$ アルキルの基である。 R^2 、 R^3 および R^4 にて表わされる群の一つは、水素原子または $C_{1\sim 6}$ のアルキル、 $C_{3\sim 7}$ のシクロアルキル、 $C_{2\sim 6}$ のアルケニルまたはフェニル- $C_{1\sim 3}$ アルキルの基であり、他の二つの群はそれぞれ、同一または異別であることができて水素原子または $C_{1\sim 6}$ のアルキル基を表わす。

R^1 が $C_{3\sim 6}$ のアルケニル基を表わす場合、二重結合は炭素原子に隣接し得ないことが理解される。

一般式(I)において R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 にて表わされるアルキル基は直鎖または分岐鎖であることができ、例えばメチル、エチル、プロピル、プロパ-2-イル、ブチル、ブト-2-イル、2-メチルプロパ-2-イル、ペンチル、ペント-3-イルまたはヘキシルであり得る。

アルケニル基は、例えばプロペニル基であり得る。

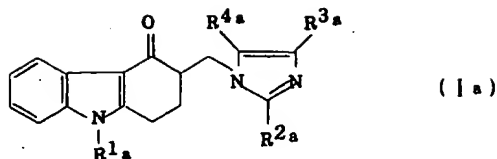
フェニル- $C_{1\sim 3}$ アルキル基は、例えばベンジ

ニル基であるものである。

一般式(I)で表わされる化合物の他の好ましい種類は、 R^2 、 R^3 および R^4 にて表わされる群の一つが $C_{1\sim 3}$ のアルキル、 $C_{3\sim 6}$ のシクロアルキルまたは $C_{3\sim 6}$ のアルケニル基であり、そして他の二つの群が同一または異別であつて水素原子または $C_{1\sim 3}$ のアルキル基であるものである。

一般式(I)で表わされる化合物の別の好ましい種類は、 R^1 が水素原子または $C_{1\sim 6}$ のアルキル、 $C_{5\sim 6}$ のシクロアルキルまたは $C_{3\sim 4}$ のアルケニル基であり、そして R^2 が水素原子でありそして R^4 および（または） R^4 が $C_{1\sim 3}$ のアルキル基であるかあるいは R^2 が $C_{1\sim 3}$ のアルキル基でありそして R^3 および R^4 の両者が水素原子であるものである。

本発明による化合物の特に好ましい種類は、式(Ia)で表わされるものおよびこれらの生理学的に容認される塩および溶媒和物（例えば水和物）である。



こゝに、 R^{1a} は水素原子またはメチル、エチル、プロピル、プロプ-2-イル、プロプ-2-エニルまたはシクロペンチルの基を表わす。 R^{3a} は水素原子を表わす。 R^{2a} はメチル、エチル、プロピルまたはプロプ-2-イルの基を表わしそして R^{4a} は水素原子を表わすか、あるいは R^{2a} は水素原子を表わしそして R^{4a} はメチルまたはエチルの基を表わす。

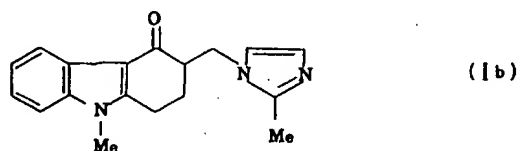
好ましい化合物は、下記の通りである。

- (イ) 1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-9-(プロプ-2-エニル)-4H-カルバゾル-4-オン、
 (ロ) 9-シクロペンチル-1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン、

および

(ハ) 1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-9-(プロプ-2-イル)-4H-カルバゾル-4-オン、および(ニ) これらの生理学的に容認される塩および溶媒和物である。

特に好ましい化合物は、式(Ib)で表わし得る1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン、およびこれらの生理学的に容認される塩および溶媒和物(例えば水和物)である。この化合物の好ましい形態は塩酸塩二水和物である。



本発明による化合物の他の生理学的に容認される同等物、すなわちインビボにて式(I)の原化合物に転換される生理学的に容認される化合物に、

本発明が拡張されることが理解される。

薬 剤

本発明の化合物は、ラットの分離した迷走神経の標本(the rat isolated vagus nerve preparation)の5HT-誘発応答に関して効力がありそして選択的な拮抗質であり、従つて主求心性神経に存在する「神経単位」の5HTリセプター型の効力がありそして選択的な拮抗質として作用する。

本発明の化合物は、例えば5HTが内因性のメダイエーターである片頭痛、頭痛および他の多形態の痛みに関連する痛みの緩和における鎮痛薬として有用である。

また、本発明の化合物は精神分裂症および他の精神病的治療にも有用であることが、動物実験で判明した。上記のように、5HTは中枢神経系中の神経単位の経路に広範囲に生じ、そしてこれらの5HTを含む経路の障害は気分、食欲および記憶等の多くの他の行動的症候群を変化させることが知られている。主求心性神経端に存在するも

のと同じ種類の「神経単位」の5HTリセプターは中枢神経系にも存在するので、本発明の化合物は不安症、肥満症および躁病等の状態の治療にも有用であり得る。

特に、前記の式(Ia)の化合物は、作用が高度に選択的でありそして非常に効力性であることが見出された。この化合物は、胃腸管からよく吸収されそして経口または経直腸投与に適當である。式(Ia)の化合物は、ペントバルビトンにて麻酔したマウスの睡眠時間を延長することなく、薬剤代謝酵素に対して望ましくない相互作用を示さない。実際に、この化合物は正常な行動に影響が認められず、無毒性であり、そして1mg/kgまでの静脈投与にてマウスに望ましくない影響が認められない。

式(Ia)の化合物の顕著な特性を発揮すると共に、式(Ib)の化合物は人間に投与する場合に不都合な影響を示さなかつた。

他の一観様によると、本発明によつて「神経単位」の5HT機能の障害に原因する状態にある人

間または動物の治療方法が提供される。従つて、例えば片頭痛または精神分裂症のような精神病に苦しむ人間の治療方法が、本発明によつて提供される。

従つて、医薬または獣医薬中に使用されそして便利な経路による投与用に配合された、一般式(II)の3-イミダゾリルメチルテトラヒドロカルbazolon誘導体、これらの生理学的に容認される塩および溶媒和物(例えば水和物)から選ばれる少くも一種類を含む医薬調合剤も、本発明によつて提供される。

このような調合剤は、一種類以上の生理学的に容認される担体または賦形剤を用いて従来法にて配合し得る。

従つて本発明の化合物は、経口、経頬、非経口または経直腸の投与用に、または吸入もしくは通気注入法(口または鼻を経由)による投与に適当な形態に配合することができる。

経口投与用には、結合剤(例えば予備ゼラチン化したメイズ澱粉、ポリビニルピロリドンまたは

ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、ファイバー(例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸水素カルシウム)、滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ)、崩解剤(例えば、ポテト澱粉またはナトリウム澱粉グリコレート)、または湿潤剤(例えばナトリウムラウリルサルフェート)のような薬学的に容認される賦形剤を用いて、調合剤を例えば従来法によつて調製された錠剤またはカプセルの形態とすることができる。錠剤は業界によく知られた方法によつて被覆されよう。経口投与用の液状製剤は、例えば溶液、シロップまたは懸濁液の形態とすることができ、或いは使用前に水または他の適当なベヒクルを用いて形成するための乾燥製品として提供することができよう。このような液状製剤は、懸濁剤(例えばソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素添加食用脂)、乳化剤(例えば、レシチンまたはアカシヤ)、非水性ベヒクル(例えば、アーモンド油、油状エステル類、エチルアルコールまたは分別した植物油)、およ

び保存剤(例えば、メチルもしくはプロピルP-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸)のような薬学的に容認される添加物を用いて、従来法によつて調製することができる。この製剤は、必要に応じて緩衝塩、風味剤、着色剤および甘味剤を含有することもできる。

経口投与用の製剤は、該活性化合物を調節して放出させるように適当に配合することができる。

経頬投与用には、該調合剤は従来法によつて配合された錠剤またはロゼンジの形態とすることができる。

本発明の化合物は、注射による非経口投与用に配合することができる。注射用の配合物は、保存剤を添加して単位投与の形態、例えばアンプルまたは多回数投与用の容器にて提供されよう。この調合剤は、例えばアンプルまたは多回数投与用の容器にて提供されよう。この調合剤は、油状もしくは水性のベヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンの形態であることができ、そして懸濁剤、安定剤および(または)分散剤のような配合剤を

含有することができる。このかわりに、該活性成分は、使用前に適当なベヒクル、例えば無菌の発熱物質を含まない水を用いて形成するための粉状の形態であり得る。

また本発明の化合物は、ココアバターまたは他のグリセリド等の従来の座薬用基剤を従え含有する座薬または保留性注腸剤のような経直腸調合剤として配合することができる。

上記の配分物のほかに、本発明の化合物は貯留性製剤としても配合することができる。このような長時間作用する配合剤は、移植(例えば皮下または筋肉内に)または筋肉用注射によつて投与されよう。従つて、例えば本発明の化合物は、適当な重合体のもしくは疎水性の材料(例えば容認される油中のエマルジョンとして)、またはイオン交換樹脂を用いて、または僅かに可溶性の誘導体(例えば僅かに可溶性の塩)として配合することができる。

吸入による投与用として、例えばジクロロジフルオルメタン、トリクロロフルオルメタン、ジク

ロルテトラフルオルエタン、二酸化炭素または他の適当なガス等の適当な噴射剤を使用して、本発明による化合物は加圧包装体または噴霧器からエアロゾルの噴霧の形態にて好都合に供給される。加圧エアロゾルの場合、投与単位は計量された量を供給するバルブを設けることによつて決定しえよう。吸入器または注入器に使用する例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、ラクトースまたは澱粉等の適当な粉状基剤および本発明の化合物の粉状混合物を含有させて配合することができる。

人間(体重約70kg)に投与する本発明の化合物の提案される投与量は、例えば1日に1~4回投与し得る単位投与量あたり0.05~20mg、好ましくは0.1~10mg、の活性成分である。この投与量は、投与の経路および患者の体重に依存するであろう。患者の年齢および体重ならびに治療される状態の重大さにもとづいて、投与量を日常的に変化させることが必要であり得ることが理解される。

経口投与用には、単位投与量は好ましくは0.5~10mgの該活性成分を含有するであろう。非経口投与用の単位投与量は、好ましくは0.1~10mgの該活性成分を含有するであろう。

エアロゾルの配合剤は、加圧されたエアロゾルから供給される各計量投与量すなわち「一回の噴出量」が0.2~2mgの本発明の化合物を含有するように好ましくは設定される。注入器または吸入器中のカプセルまたはカートリッジを経由して投与される投与量は、0.2~20mgの本発明の化合物を含有する。吸入法による全一日の投与量は0.4~80mgの範囲内であろう。投与は、一日あたり数回、例えば2~8回で、例えば各回に1、2または3投与であり得る。

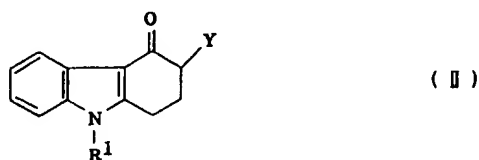
望ましい場合には、一種類以上の他の治療剤(例えば抗嘔吐剤)と組合せて、本発明の化合物を投与することができる。

化合物の製造

本発明の他の観点によれば、一般式(I)の化合物およびこれらの生理学的に容認されず塩または

溶媒和物または生理学的に容認される同等物は、下記に概説する一般的方法によつて製造することができる。

第一の一般的方法(A)によると、一般式(I)の化合物またはこれらの生理学的に容認される塩または生理学的に容認される同等物は、一般式(II)の化合物



(こゝに、 R^1 は前記の定義の通りでありそしてYは反応性置換基を表わす)またはこれらの保護された誘導体を、一般式(III)のイミダゾール



(こゝに、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記の定義の通

りである)またはこれらの塩と反応させることによつて製造することができる。

出発材料として使用される式(II)の化合物の例には、Yが(i)アルケニル基 $=CH_2$ または式 CH_2Z の基(こゝにZはハロゲン原子(例えば塩素または臭素)のような容易に置換し得る原子または基を表わす)、(ii)アセトキシ、トリフルオルメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシまたはメタンスルホニルオキシのようなアシルオキシ基、(iii) $-N^+R^5R^6R^7X^-$ 基(こゝに、 R^5 、 R^6 および R^7 は同一または異種類であることができ、それぞれ低級アルキル(例えばメチル)、アリル(例えばフェニル)またはアルアルキル(例えばベンジル)を表わし、あるいは R^5 および R^6 はこれらが結合している窒素原子と共に5員ないし6員環(例えばピロリジン環)を形成することができ、そしてXはハロゲンイオン(例えば塩素、臭素、ヨウ素)のようなアニオンを表わす)、または(iv) $-NR^5R^6$ 基(こゝに R^5 および R^6 は上記の通りであり、例えば $-N(CH_3)_2$ である)から選

ばれ基を表わす化合物が含まれる。

Yが $=CH_2$ 基を表わす場合、この方法は適当な溶剤中で好都合に実施することができる。この溶剤の例には、水、エステル類（例えば酢酸エチル）、ケトン類（例えばアセトンまたはメチルイソブチルケトン）、アミド類（例えばジメチルホルムアミド）、アルコール類（例えばエタノール）、およびエーテル類（例えばジオキサンまたはテトラヒドロフラン）、またはこれらの混合物が含まれる。この方法は、例えば20～100℃の温度にて実施することができる。

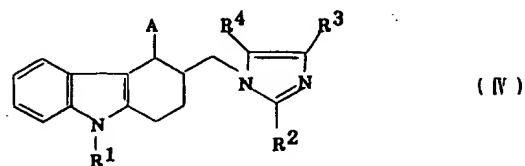
Yが CH_2Z 基（ここにZはハロゲン原子またはアシルオキシ基である）を表わす場合、アミド類（例えばジメチルホルムアミド）、アルコール類（例えばメタノールまたは工業用のメチル化酒精）またはハロアルカン類（例えばジクロルメタン）のような適当な溶剤中でそして-10～150℃（例えば+20～+100℃）の温度にて、この方法を好都合に実施することができる。

Yが CH_2Z 基（ここにZは $-N^+R^5R^6R^7X^-$ 基

である）を表わす場合の式(II)の化合物の反応は、水、アミド類（例えばジメチルホルムアミド）、ケトン類（例えばアセトン）またはエーテル類（例えばジオキサン）のような適当な溶剤中でそして20～150℃の温度にて、好都合に実施し得る。

Yが $-CH_2Z$ 基（ここにZは $-NR^5R^6$ である）を表わす場合の式(II)の化合物を含む反応は、水またはアルコール類（例えばメタノール）またはこれらの混合物のように適当な溶剤中でそして20～150℃の温度にて、好都合に実施し得る。

他の一般的方法(B)によれば、式(I)の化合物は、式(IV)の化合物



（ここにAは水素原子またはヒドロキシル基を表わしそして R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記の定義の通りである）またはこれらの塩または保護され

た誘導体を酸化することによつて製造することができる。

この酸化方法は従来法を用いて実施し得るが、試薬および反応条件はインドール基を酸化させないように選定すべきである。従つて、該酸化方法は、おだやかな酸化剤を用いて実施するのが好ましい。

Aが水素原子である式(IV)の化合物を酸化する場合、適当な酸化剤には、水を存在させたキノン類（例えば2,3-ジクロル-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノノンまたは2,3,5,6-テトラクロル-1,4-ベンゾキノノン）、二酸化セレン、セリウム(IV)酸化剤（例えば硫酸第二セリウムアンモニウム）、またはクロム(VI)酸化剤（例えばジョーンズ試薬のようなクロム酸のアセトン溶液または三酸化クロムのピリジン溶液）が含まれる。

Aがヒドロキシル基である式(IV)の化合物を酸化する場合、適当な酸化剤には、水を存在させたキノン類（例えば2,3-ジクロル-5,6-ジ

シアノ-1,4-ベンゾキノノンまたは2,3,5,6-テトラクロル-1,4-ベンゾキノノン）、塩基（例えばアルミニウム-ブトキシド）を存在させたケント類（例えばアセトン、メチルエチルケトンまたはシクロヘキサノン）、クロム(VI)酸化剤（例えば、ジョーンズ試薬のようなクロム酸のアセトン溶液または三酸化クロムのピリジン溶液）、N-ハロスクシンイミド類（例えばN-クロルスクシンイミドまたはN-ブロムスクシンイミド）、活性化剤（例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはオキサリルクロリドもしくはトシルクロリド等のアシルハライド）を存在させたジアルキルスルホキシド類（例えばジメチルスルホキシド）、ピリジン-三酸化イオウ複合体、または脱水素触媒（例えば亜クロム酸銅、酸化亜鉛、銅または銀）が含まれる。

適当な溶剤は、ケトン類（例えばアセトンまたはブタノン）、エーテル類（例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン）、アミド類（例えばジメチルホルムアミド）、アルコール類（例えばメ

タノール)、炭化水素(例えばベンゼンまたはトルエン)、ハロゲン化炭化水素(例えばシクロメタン)、および水、またはこれらの混合物から選定し得る。

この方法は、 $-70^{\circ}\text{C}\sim+50^{\circ}\text{C}$ の温度にて好都合に実施される。酸化剤の選定によつて好ましい反応温度が変化することが、理解されるであろう。

他の一般的方法(C)によつて、本発明による式(I)の化合物またはこれらの塩または保護された誘導された誘導体は、従来技術を採用して式(I)の他の化合物に転換することができる。このような従来技術には、アルキル化(R^1 および R^2 の1以上が水素原子を表わす場合の式(I)の化合物中のどの位置においても実施することができる)、および水素化(例えば、アルケニル置換基をアルキル置換基へ転換させるために採用することができる)が含まれる。「アルキル化」の用語は、シクロアルキルまたはアルケニル基のような他の基の導入を包含する。従つて、例えば R^1 が水素原子を表わす式(I)の化合物を、 R^1 が $\text{C}_1\sim 10$ アルキ

ル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ アルケニルまたはフェニル- $\text{C}_1\sim 3$ アルキル基を表わす相応する化合物へ転換することができる。

上記のアルキル化反応は、式 $\text{R}^{\text{A}}\text{X}^{\text{A}}$ の化合物(ここに R^{A} は $\text{C}_1\sim 10$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ アルケニルまたはフェニル- $\text{C}_1\sim 3$ アルキル基を表わし、そして X^{A} はハロゲン化物または前記にYに関して定義したアシロキシ基のような離脱性基を表わす)または式 $(\text{R}^{\text{A}})_2\text{SO}_4$ の硫酸塩から選ばれる適当なアルキル化剤を用いて実施し得る。

このアルキル化反応は、好ましくは塩基の存在において、アミド類(例えばジメチルホルムアミド)、エーテル類(例えばテトラヒドロフラン)、または芳香族炭化水素(例えばトルエン)のような不活性有機溶剤中で、好都合に実施される。適当な塩基には、例えば、水素化アルカリ金属(例えば水素化ナトリウム)、アルカリ金属アミド(例えばナトリウムアミド)、アルカリ金属炭酸塩(例えば炭酸ナトリウム)、またはアルカリ金

属アルコキシド(例えばナトリウムまたはカリウムのメトキシド、エトキシドまたはi-ブトキシド)が含まれる。この反応は、 $-20\sim+100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で好都合に実施し得る。

一般的方法(C)による水素添加は、従来法を採用して、例えば貴金属触媒(例えばパラジウム、ランネーニッケル、白金、酸化白金、ロジウム)の存在において水素を用いて、実施し得る。この触媒は例えば木炭にて支持され得るし、またはトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウムクロリドのような均質触媒が使用し得る。この水素添加は、アルコール類(例えばエタノール)、アミド類(例えばジメチルホルムアミド)、エーテル類(例えばジオキサン)、またはエステル類(例えば酢酸エチル)のような溶剤中でそして $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度にて、一般に実施されるであろう。

上記の変換のいくつかにおいて、化合物中の敏感な基を保護して望ましくない副反応を防止する

ことが必要または望ましい場合のあることが、理解されるべきである。式(I)の化合物の製造に使用される保護基は、反応系列中の適当な段階そして好都合には最終段階にて、容易に離脱され得る基であることが望ましい。例えば、上記の反応系列中にて、ケト基を例えばケタールまたはチオケタールとして保護することが必要であろう。

このようにして、式(I)の化合物の保護された形態から保護基を除去する工程を含む他の一般的方法(D)によつて、一般式(I)の化合物を製造することができる。保護基の除去は、「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニックス」Ed. J. F. W. McOmie (Plenum Press, 1973)に記述されているような従来技術を用いて、実施することができる。すなわち、アルキレンケタールのようなケタールは、塩酸等の鉱酸にて処理して除去されよう。チオケタール基は、エタノールのような適当な溶剤中で第二水銀塩(例えば塩化第二水銀)にて処理して分離されよう。

式(I)の化合物は、従来法に従つて生理学的に

容認される塩に転換することができる。例えば、一般式(I)の遊離塩基を、適当な溶剤(例えば水性エタール)中で適当な酸(好ましくは当量の)にて処理し得る。

式(I)の化合物の生理学的に容認される同等物は、従来法に従つて製造することができる。

本発明の化合物の個々のエナンチオマーは、光学活性分割用の酸のような従来の手段を用いて、エナンチオマーの混合物、たとえばラセミ混合物、を分割して得ることができる。例えば、E. L. Eliel による「ステレオケミストリ・オブ・カーボンコンパウンズ」(McGraw Hill 1962)およびS. H. Wilen による「テーブルズ・オブ・リゾリング・エージェンツ」を参照。

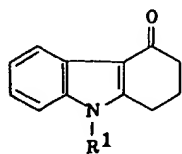
該ラセミ化合物との塩を形成するために使用し得る光学活性分割用の酸の例には、酒石酸、ジ- α -トールオイル酒石酸、カンファースルホン酸および乳酸のような有機のカルボン酸またはスルホン酸の(R)体および(S)体が含まれる。得られた異性体塩の混合物は、例えば分別結晶法によつて

ジアステレオ異性体に分離することができる。必要に応じて、必要とされる光学活性異性体を遊離の塩基へ転換することができる。

本発明の化合物を製造する上記の方法は、製造系列の最後の主工程として採用できる。この一般的方法は、必要とされる化合物の段階的形成における中間段階にて所望の基を導入するために使用できる。これらの一般的方法は、このような多段階の工程において種々の態様にて組合せすることができるが、理解されるであろう。多段階工程における反応の系列は、採用する反応条件が最終製品に要望される分子の基に影響を与えないように、当然過定されるべきである。

X が $=CH_2$ 基を表わす式(II)の出発材料は、適当な溶剤中で塩基と反応させることによつて、Y が $CH_2N^+R^5R^6R^7X^-$ 基を表わす式(II)の化合物から調製することができる。塩基の例には、アルカリ金属の水酸化物(例えば水酸化カリウム)、またはアルカリ金属の炭酸塩または重炭酸塩(例えば炭酸水素ナトリウム)が含まれる。

この第四級塩は、好しい場合には適当な溶剤(例えばジメチルホルムアミド)中にてヨウ化メチルまたはジメチルサルフェートのようなアルキル化剤と反応させて、相応する第三アミンから形成させることができる。この第三アミンは、一般式(V)のテトラヒドロカルバゾロン



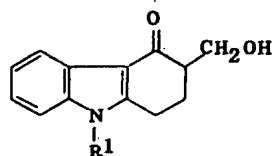
(V)

をホルムアルデヒドおよび相応する第二アミンと、望ましい場合にはアルコール(例えばエタノール)のような適当な溶剤中で、反応させて調製することができる。

一般式(V)の化合物は、例えばJ. Org. Chem. (1980) 第45巻、第15号、2938~2942頁にIida 他によつて記述された方法によつて製造することができる。

Y が $-CH_2Z$ で表わされてZがハロゲン原子またはアシルオキシ基である一般式(II)の出発材料

は、一般式(VI)の相応するヒドロキシメチル誘導体から調製することができる。



(VI)

この化合物(VI)は、一般式(V)のテトラヒドロカルバゾロンを、好ましくはアルコール(例えばエタノール)等の適当な溶剤中でそして好ましくは塩基の存在において、ホルムアルデヒドと反応させて得ることができる。

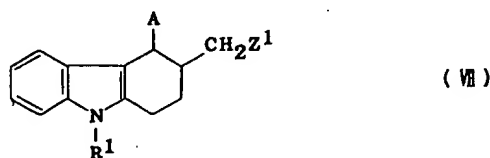
従つて、Zがハロゲン原子である該化合物は、式(VI)の化合物を三ハロゲン化リン(例えば三塩化リン)のようなハロゲン化剤と反応させて得ることができる。

Zがアシルオキシ基である該化合物は、式(VI)の化合物を酸無水物またはスルホニルハライド(例えばスルホニルクロリド)のようなアシル化剤と反応させて調製することができる。

また、Yが $-CH_2Z$ を表わしてZがハロゲン原

子である式(II)の化合物は、Yが $=CH_2$ 基を表わす式(II)の化合物を、好都合にはエーテル類(例えばジエチルエーテル)のような適当な溶剤中で適当なハロゲン化水素(例えば塩化水素)と反応させて調製することができる。

一般式(IV)の化合物は、式(VII)の化合物



(ここに R^1 およびAは前に定義した通りであり、そして Z^1 はハロゲン原子、アシルオキシ基または前にZに関して定義した $-N^+R^5R^6R^7X^-$ 基のような容易に置換し得る原子または基である)を、前記の方法(A)の方法に従つて式(II)のイミダゾールと反応させて調製することができる。

式(VII)の化合物は、例えば水素化リチウムアルミニウムまたはホウ水素化ナトリウムを用いて、式(II)の化合物を還元することによつて調製する

ことができる。

また、Aが水素原子である式(VII)の化合物は、Aがヒドロキシ基である式(VII)の化合物をトシルハライド(例えばトシルクロリド)と反応させ、次いで得られたトシル化物を水素化リチウムアルミニウムにて還元することによつて調製することができる。

式(IV)の化合物は新規化合物であり、従つて本発明の特質を更に提供するものである。

実験例

下記の諸例は本発明を例示するものである。温度は℃である。関連した記述において、溶液は Na_2SO_4 にて乾燥し、そして固形物は P_2O_5 上に50℃で一夜減圧乾燥したものである。クロマトグラフィは、W. C. Still 他によつて記述された技術(J. Org. Chem., 1978, 43, 2923~2925)を採用して、キーゼルゲル(Kieselgel) 9385を用いて実施した。

調製 1

2,3,4,9-テトラヒドロ-N,N,N-トリメチル

ル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-メタナミニウム・ヨーダイド

3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,9-テトラヒドロ-4H-カルバゾル-4-オン(0.53g)のヨードメタン(15ml)溶液を5時間還流加熱しそして蒸発乾固して、標題化合物を白色固形物(0.84g)、融点 $202^\circ \sim 205^\circ$ 、として得た。

調製 2

2,3,4,9-テトラヒドロ-N,N,N,9-テトラメチル-4-オキソ-1H-カルバゾル-3-メタナミニウム・ヨーダイド

3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-4H-カルバゾル-4-オン(3.80g)のヨードメタン(100ml)懸濁液を還流下に57時間攪拌した。得られた懸濁液を減圧濃縮して標題のメタナミニウムヨーダイドを固形物(5.72g)、融点 $192^\circ \sim 195^\circ$ 、として得た。

調製 3

1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-メチレン-4H-カルバゾル-4-オン

調製2からの生成物(5.0g)の水(20ml)溶液を2N炭酸ナトリウム(6.55ml)で処理し、そして 35° に45分間温めた。得られたスラリーを 0° に冷却し、そして固形物を濾取し、水で洗浄しそして乾燥して標題化合物(2.8g)、融点 $127 \sim 9^\circ$ 、を得た。

調製 4

2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-1H-カルバゾル・マレエート

ホウ水素化ナトリウム(90mg)を窒素雰囲気にて、メタノール(3ml)とクロロホルム(3ml)との混合物中の例7からの生成物(500mg)の攪拌溶液に加えた。攪拌を48時間続け(追加のホウ水素化ナトリウム(250mg)を17.75時間後および42時間後に加えた)、次に該懸濁液を2N塩酸(15ml)とクロロホルム(3×10 ml)とに分

配した。水性層を固体炭酸ナトリウムで塩基性化し、クロロホルム(3×10ml)で抽出し、そして合せた抽出液を水(2×100ml)および塩水(10ml)で洗浄し、乾燥しそして減圧濃縮した。残留泡体(557mg)をジクロルメタン、エタノールおよび0.88水性アンモニア(300:10:1)の混合物で溶離するカラムクロマトグラフィーに付して固形物(200mg)を得た。この物質を還流用の無水エタノール(3ml)に溶かし、そしてマレイン酸(80mg)の還流用無水エタノール(1ml)溶液を加えた。熱溶液を濾過し、攪拌しそして乾燥エーテル(40ml)で希釈して、標題化合物(240mg)、融点138.5°~140°、を得た。

調製5

2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-
[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)
メチル]-1H-カルバゾル-4-オール

例7の生成物(30.0g)を窒素雰囲気下にて水素化リチウムアルミニウム(7.75g)の乾燥テトラヒドロフラン(750ml)攪拌溶液に加え

4.75-4.85(1H, m, CH-OH)、6.8-7.8(CH, m, 芳香族)。

例1a

1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-
[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)
メチル]-4H-カルバゾル-4-オン・ヒドロ
クロリド

調製2の生成物(2.0g)および2-メチルイミダゾル(5.0g)の乾燥ジメチルホルムアミド(30ml)溶液を窒素雰囲気下にて95°にて16.75時間攪拌し、次に放冷した。結晶した固形物を濾取し、氷冷乾燥ジメチルホルムアミド(3×2ml)および乾燥エーテル(2×10ml)で洗浄し、次に乾燥した。得られた固形物(0.60g)を無水エタノール(30ml)とエタノール性塩化水素(1ml)との混合物中に懸濁させ、そして隔やかに温ためて溶液を得、それを温ためながら濾過した。次に濾液を乾燥エーテルで希釈して固形物(0.6g)を析出させ、それを無水エタノールから再結晶させて標題化合物を固形物(0.27g)、融点186~

た。混合物を還流下に1時間攪拌し、次に水中で冷却した。懸濁液を水性テトラヒドロフラン(15% H₂O、100ml)および水(100ml)で注意深く希釈し、減圧濃縮し、そして残留固形物をジクロルメタン(2×500ml)で抽出した。有機抽出液を減圧濃縮しそして残留固形物(16.4g)をシリカ[キーゼルゲル(Kieselgel) 60、メルク(Merck) 7747、500g]上の短路(short path)カラムクロマトグラフィーにより、ジクロルメタン、エタノールおよび0.88水性アンモニア(150:10:1)の混合物で溶離して精製し、標題化合物を泡体(13.4g)として得た。

TLC、シリカ、ジクロルメタン/エタノール/0.88アンモニア(150:10:1) R_f 0.34および0.36(2対のジアステレオ異性体)、検出U.V. およびヨウ化白金酸。

N.m.r. δ[CDCl₃+CD₃OD(1滴)] 1.6-2.3 および 2.6-3.0(5H, m)、2.32 および 2.40(3H, s+s, 二つの異なる異性体中のMe)、3.32(3H, s, NMe)、3.65-4.3(2H, m, CHCH₂N)、

187°、として得た。

分析実測値:C: 61.9、H: 6.4、N: 11.8

C₁₈H₁₉N₃O·HCl·H₂Oの計算値

C: 62.3、H: 6.1、N: 12.1%

下記の化合物を第I表に詳述したと同様の手順により調製した。

第 I 表

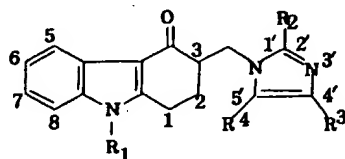
例 名	式 I				S.M. の重 量 (g)	適当なイミ ダゾールの 重量 (g)	溶剤の 容量 (ml)	形成さ れた塩	生成物 の重量 (g)	融 点	分 子 式	分 析 (%)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴								実 測 値			計 算 値		
												C	H	N	C	H	N
1b	CH ₃	H	H	H	2.00	4.10	30	HCl	0.78	199.5° - 200.5°	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O. HCl·0.8H ₂ O	62.05	5.5	12.7	61.8	5.9	12.7
1c	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	0.8	0.6	5	マレエ ート	0.50	151° - 152°	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O. C ₄ H ₄ O ₄ ·0.2H ₂ O	64.6	6.0	9.8	64.7	6.0	9.8
1d	CH ₃	ⁱ Pr	H	H	3.2	2.9	40	HCl	1.0	178° - 182°	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O. HCl·0.5H ₂ O	64.9	6.9	11.2	65.5	6.9	11.45
1e*	Me	H	CH ₂ Ph	H	0.8	1.2	5	HCl	0.25	130-135°	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O. HCl·0.5H ₂ O	69.1	6.1	9.9	69.5	6.1	10.1
1f*	Me	H	H	CH ₂ Ph				-	0.05	170-174°	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O. 1.5H ₂ O	72.8	6.2	10.5	72.7	6.6	10.6
1g*	Me	A	H	H	1.0	1.6	30	HCl	0.30	150-155°	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O. HCl·0.3H ₂ O	68.5	7.55	10.4	68.4	7.15	10.4

* 2,3,4,9-テトラヒドロ-9,N,N,N-テトラメチル-4-オキソ-1H-カルバゾル-3-メタナミニウム・メトサルフェートを出発材料として使用した。

表中、Aはシクロヘキシルを表わす。

第 I 表の註

化合物 1e および 1f は同じ実験で調製されそして異性体は短絡クロマトグラフィー (D.F.Taber, J.Org.Chem. 1982年、47、1351頁) によりジクロルメタン/エタノール/0.88アンモニア (300:10:1) で溶離して分離した。下記の ¹H N.M.R. データが得られた。



d = 二重項
dd = 二重項の二重項
s = 一重項

溶 媒	¹ H NMR スペクトル (250 MHz にて得られた)				
	選択されたプロトンの化学シフト (δ ppm) および多重度				
	カルバゾロンプロトン		イミダゾリル メチレンプロ トン	イミダゾールプロトン	
	芳香族 H-5, 6, 7, 8	脂肪族 CH ₂ -1 および CH ₂ -2 H-3		H-2'	H-4' および/ 又は, H-5'
1e	d ₆ -DMSO	7.2-8.05	2.91-3.25 1.75-2.3	4.47 (dd) および 4.64 (dd)	9.20s 7.55s
1f	CDCl ₃ +DMSO	7.15-8.05	2.6-3.05 1.75-2.1	4.02 (dd) および 4.63 (dd)	8.17s 6.93s
1g	d ₆ -DMSO	7.2-8.05	特記 2.9-3.3 1.6-2.2	4.42 (dd) および 4.73 (dd)	- 7.61d および 7.70d

例 2

1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-
[(2-メチル1H-イミダゾル-1-イル)メ
チル]-4H-カルバゾル-4-オン・マレエ
ー
ト

1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-
[(2-メチルイミダゾル-1-イル)メチル-
4H-カルバゾル-4-オン (300 mg) を熱エタ
ノール (5 ml) 中に懸濁させ、そしてマレイン酸
(116 mg) で処理した。溶液を冷却し、白色結晶
固体をろ取しそして乾燥して、標題化合物 (300
mg)、融点 132.3°、を得た。

例 3 a

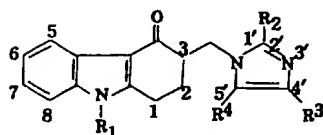
1,2,3,9-テトラヒドロ-3-(1H-イミダ
ゾル-1-イルメチル)-4H-カルバゾル-4
-オン

調製 1 の生成物 (0.84 g) およびイミダゾール
(0.90 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液
を 105° に 6 時間加熱し、冷却し、水 (200 ml) に
加えそして酢酸エチルで 6 回抽出した。合わせた

抽出液を洗浄し、乾燥しそして蒸発させて固形物
を得、そしてシリカカラム (Merck 7734) 上で
酢酸エチル/メタノール (4:1) で溶離して精
製した。酢酸エチル/メタノールから 2 回再結晶
させて標題化合物 (0.095 g) を結晶固体、融点
220~222°、として得た。

TLC シリカ、ジクロルメタン/エタノール/
0.88 アンモニア (100:8:1) Rf 0.33、
検出 U.V. およびヨウ化白金酸。

下記の化合物を第 II 表に詳述したような手順に
より調製した。塩形成は例 2 に記載の通りに行つ
た。



第 II 表

第 Ⅱ 表

¹H NMR スペクトル (d₆-DMSO 中 250MHz にて得られた)

選択されたプロトンの化学シフト (δ ppm) および多重度

No	式 (1)				S.M. の 重量 (g)	適当な イミダ ゾールの 重量 (g)	溶媒の 容量 (ml)	反応時間/ 温度 (時間/℃)	形成さ れた塩	生成物 の重量 (g)	融点	カルバゾロンプロトン		イミダゾール メチレン プロトン	イミダゾールプロトン	
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴								芳香族 H-5,6,7,8	脂肪族 CH ₂ -1 および CH ₂ -2 H-3	H-2'	H-4' および H-5'	
3b	H	CH ₃	H	H	6.60	17.00	75	17.25/100	マレエ ート	0.40	155- 156°	7.1-8.05	3.0-3.25 1.9-2.2	4.29 (dd) および 4.69 (dd)	-	7.57d, 7.67d
3c	H	CH ₂ CH ₃	H	H	7.00	10.50	75	18/85	マレエ ート	0.48	154.5- 156°	7.15-8.05	3.0-3.25 1.9-2.2	4.32 (dd) および 4.73 (dd)	-	7.61d, 7.69d
3d	H	CH ₂ Ph	H	H	3.00	3.10	25	24/100	マレエ ート	0.61	100.5- 102°	7.15-8.05	2.85-3.1 1.8-2.05	4.28 (dd) および 4.71 (dd)	-	7.59d, 7.71d
3e	H	H	CH ₃	H	1.00	2.2	5	18/95	マレエ ート	0.16	144- 145.5°	7.15-8.05	3.0-3.20 1.75-2.25	4.48 (dd) および 4.62 (dd)	8.97a	7.46a
3f	H	H	H	CH ₃					マレエ ート	0.09	143- 144°	7.15-8.05	3.0-3.20 1.90-2.20	4.29 (dd) および 4.74 (dd)	8.93a	7.41a
3g	H	B	H	H	1.80	1.0	20	20/100	HCl	0.11	142- 146°	7.1-8.0	2.9-3.2 1.75-2.1	6.32 (dd) および 6.70 (dd)	-	7.75d および 7.83d

d = 二重項

dd = 二重項の二重項

a = 三重項

第Ⅱ表の註

化合物 3e および 3f は同じ実験で製造され、そして異性体をゾーバックス-シル (Zorbax-Sil) 上の予備的 h.p.l.c. によりヘキサン/酢酸エチル/エタノール/0.88 アンモニア (400:100:100:0.6) で溶離して分離した。

表中、B は  を表わす。

例 4

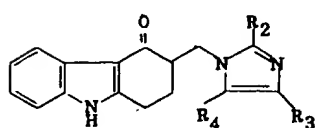
1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-
[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)
メチル]-4H-カルバゾル-4-オン

1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン (1.0g) の乾燥ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を窒素雰囲気下にて、水素化ナトリウム (油中 80%, 0.11g) の乾燥ジメチルホルムアミド (5 ml) 攪拌、氷冷懸濁液に加えた。0.5 時間後、ジメチルサルフェート (0.34 ml) を加え、そして溶液を室温にて 4 時

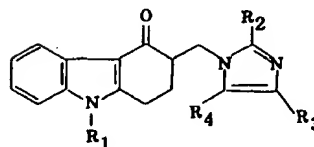
間攪拌した。得られた固形物を濾取し、氷冷乾燥ジメチルホルムアミド (2 × 5 ml) および乾燥エーテル (3 × 15 ml) で洗浄しそして乾燥して、標題化合物を固形物 (0.25 g)、融点 223~224° (分解)、として得た。



TLC シリカ、クロロホルム/メタノール (93:7)、 R_f 0.27、検出 U.V. およびヨウ化白金酸、例 1a の生成物と同一。

下記の化合物を、適当なアルキル化剤を使用し、第Ⅱ表に詳述したのと同様の手順で製造した。



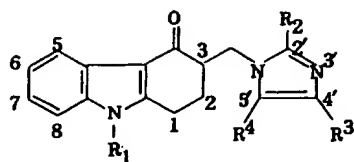
第Ⅱ表



例	アルキル化剤	R ²	R ³	R ⁴	反応時間 (RT) (時間)	形成さ れた塩	生成物 の重量 (g)	融点	分子式	分 析 実 測 値 C H N	(%) 計 算 値 C H N
4b	Me ₂ SO ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	0.5	HCl	0.13	211- 212°	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O. HCl.0.5H ₂ O	64.7 6.5 11.8	64.7 6.6 11.9
4c	Me ₂ SO ₄	CH ₂ Ph	H	H	4	マレエ ート	0.32	143- 145°	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O. C ₄ H ₄ O ₄	69.35 5.5 8.5	69.3 5.6 8.65
4d	Et ₂ SO ₄	CH ₃	H	H	6.5	マレエ ート	0.67	159- 160°	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.C ₄ H ₄ O ₄	65.15 6.1 9.85	65.25 5.95 9.9
4e	PhCH ₂ Br	CH ₃	H	H	5.75	マレエ ート	1.00	150- 151.5°	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O.C ₄ H ₄ O ₄	69.1 5.65 8.55	69.3 5.6 8.65
4f	CH ₃ (CH ₂) ₅ I	CH ₃	H	H	7.25	マレエ ート	1.16	118- 119°	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O.C ₄ H ₄ O ₄	67.4 6.9 8.7	67.6 6.9 8.8
4g	Ph(CH ₂) ₃ Br	CH ₃	H	H	5.75	マレエ ート	0.84	95- 96.5°	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O. C ₄ H ₄ O ₄ .0.2H ₂ O	69.5 5.9 8.0	69.7 6.1 8.1
4h	CH ₃ (CH ₂) ₉ OSO ₂ - 	CH ₃	H	H	4 (50°Cにて)	オキサ レート	0.14	50- 51°	C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O.C ₂ H ₂ O ₄ .0.3H ₂ O	66.7 7.8 7.8	66.6 7.8 8.0
4i	Et ₂ CHOSO ₂ - 	CH ₃	H	H	14時間 (40°Cにて)	HCl	0.12	131- 133°	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O.HCl. 1.1H ₂ O	65.8 7.9 10.3	65.4 7.5 10.4

第Ⅱ表の註

下記の¹H N.M.R データが得られた。



d = 二重項

dd = 二重項の二重項

s = 一重項

溶 媒	¹ H NMR スペクトル (250MHz にて得られる)					
	選択されたプロトンの化学シフト (δppm) および多重度					
	ガルバソロン プロトン			イミダゾリル メチレンプロ トン	イミダゾールプロトン	
芳香族 H-5, 6, 7, 8	脂肪族 CH ₂ -1 および CH ₂ -2 H-3		H-2'		H-4' および / 又は H-5'	
4g	d ₆ -DMSO	7.15-8.1	2.9-3.2 1.9-2.2	6.29(dd) および 6.68(dd)	-	7.55d および 7.65d
4h	d ₆ -DMSO	7.2-8.1	2.9-3.3 1.8-2.2	6.26(dd) および 6.65(dd)	-	7.42d および 7.57d

例 5

9-シクロペンチル-1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン・マレエート

1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン (1.20g) の乾燥ジメチルホルムアミド (9ml) 溶液を、水素化ナトリウム (油中 80%, 0.14g) の乾燥ジメチルホルムアミド (2ml) 攪拌氷冷懸濁液に窒素雰囲気下で加え、攪拌を 0.25 時間続けた。ブロムシクロペンタン (0.51ml) を加えそして攪拌溶液を 100°C に 18.5 時間加熱した。溶液を放冷し、次に水 (100ml) と酢酸エチル (3 × 70ml) とに分配した。合わせた有機抽出液を 2N 炭酸ナトリウム (2 × 50ml)、水 (2 × 50ml) および塩水 (50ml) で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固しそしてクロマトグラフィーによりシクロロメタン、エタノール、0.88 アンモニア (150:10:1) の混合物で溶

離して精製して、油状物 (0.27g) を得た。この油状物を還流用無水エタノール (7ml) 中に溶かし、そしてマレイン酸 (0.10g) の還流用無水エタノール (0.5ml) 溶液を加えた。熱溶液をろ過し、攪拌しそして乾燥エーテル (20ml) で希釈した。得られた黄色ガム状物を乾燥エーテル (7 × 25ml) で洗浄し、合わせた母液および洗浄液を放置した。溶液から結晶した固形物をろ取り、乾燥エーテル (3 × 5ml) で洗浄しそして乾燥して、標題の塩を白色結晶固体 (0.058g)、融点 104.5° ~ 106°、として得た。

分析実測値 C: 65.95, H: 6.4, N: 8.6

C₂₂H₂₅N₃O·C₄H₄O₄·0.6H₂O の計算値

C: 65.8, H: 6.4, N: 8.9%

例 6

1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-9-(2-プロペニル)-4H-カルバゾル-4-オン・マレエート

1,2,3,9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル

ル-1 H-イミダゾル-1-イル)メチル]-
4 H-カルバゾル-4-オン (1.0 g) の乾燥ジ
メチルホルムアミド (6 ml) 溶液を、水素化ナト
リウム (油中 80%, 0.12 g) の乾燥ジメチルホ
ルムアミド (2 ml) 攪拌氷冷懸濁液に加えた。

0.25 時間後、臭化アリルを加え、溶液を水 (75
ml) および酢酸エチル (3 × 50 ml) に分配する
前に 0°C にて 0.25 時間そして室温にて 20 時間攪
拌した。合わせた有機抽出液を水 (2 × 50 ml) お
よび塩水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し、減圧蒸発
しそしてクロマトグラフィーによりジクロルメタ
ン、エタノールおよび 0.88 アンモニア (200 :
10 : 1) の混合物で溶離して精製して、固形物
(0.43 g) を得た。この固形物を還流用無水エタ
ノール (2 ml) 中に溶かし、そしてマレイン酸
(0.18 g) の還流用無水エタノール (1 ml) 溶液
を加えた。熱溶液を濾過し、乾燥エーテル (4 ml)
で希釈し、そして結晶した固形物を濾取し、乾燥
エーテル (3 × 5 ml) で洗浄しそして乾燥して、
標題化合物を白色固体 (0.48 g)、融点 150.5°C ~

[(2-メチル-1 H-イミダゾル-1-イル)
メチル]-4 H-カルバゾル-4-オン

調製 3 の生成物 (0.5 g) および 2-メチルイミ
ダゾール (0.4 g) の水 (5 ml) 懸濁液を 20 時間還
流加熱した。冷却した反応混合物を濾過しそして
残留物を水 (3 × 10 ml) で洗浄し、乾燥しそして
メタノール (18 ml) から再結晶させて、標題化合
物 (0.3 g)、融点 232~234°C (分解)、を得た。
TLC によると例 4 の生成物と同一であつた。

例 9

1,2,3,9-テトラヒドロ-9-(1-メチル)
-3-[(2-メチル-1 H-イミダゾル-1-
イル)メチル]-4 H-カルバゾル-4-オン・
ヒドロクロリド

水素化ナトリウム (80% 油分散体、0.208 g)
を、0°C の 1,2,3,9-テトラヒドロ-3-
[(2-メチル-1 H-イミダゾル-1-イル)
メチル]-4 H-カルバゾル-4-オン (1.93 g)
の DMF (35 ml) 攪拌溶液に加え、そして得られた
懸濁液を 0°C で 0.25 時間攪拌した。次に 2-プロ

151°C、として得た。

分析実測値 C : 66.3, H : 5.75, N : 9.6

$C_{20}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ の計算値

C : 66.2, H : 5.8, N : 9.65%

例 7

1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-
[(2-メチル-1 H-イミダゾル-1-イル)
メチル]-4 H-カルバゾル-4-オン

3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,
9-テトラヒドロ-9-メチル-4 H-カルバゾ
ル-4-オン・ヒドロクロリド (1.7 g) の水 (17
ml) 溶液を 2-メチルイミダゾール (1.4 g) で
処理し、次に 20 時間還流加熱した。冷却した混合
物を濾過しそして残留物を水 (3 × 15 ml) で洗浄
して、粗製生成物 (1.7 g)、融点 221~221.5°C、
を得た。この物質をメタノールから再結晶させて
標題化合物 (1.4 g)、融点 231~232°C、を得た。
TLC によると例 4 の生成物と同一であつた。

例 8

1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-

ムプロパン (0.78 ml) を加えそして攪拌を室温
にて一夜続け、次いで 40°C にて 4 時間続けた。

反応混合物を炭酸ナトリウム (2N、200 ml) と
酢酸エチル (2 × 150 ml) とに分配した。合わせ
た有機抽出液を水 (3 × 75 ml) で洗浄し、乾燥し
そして減圧蒸発し、そして生成物をクロマトグラ
フィーによりジクロルメタン：エタノール：アン
モニア (100 : 8 : 1) で溶離して精製して、油
状物を得た。この油状物をエタノール (3 ml) 中
に溶かし、エーテルで希釈して、標題化合物を白
色固体 (0.13 g)、融点 230~232°C、として得
た。

分析実測値 C : 65.3, H : 6.6, N : 11.1%

$C_{20}H_{23}N_3O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ の計算値

C : 65.4, H : 6.9, N : 11.45%

例 10

1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-
[(2-メチル-1 H-イミダゾル-1-イル)
メチル]-4 H-カルバゾル-4-オン・ヒド
ロクロリド二水和物

イソプロパノール (90 ml) と水 (18.3 ml) の熱混合物中の 1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 3 - [(2 - メチル - 1 H - イミダゾル - 1 - イル) メチル] - 4 H - カルバゾル - 4 - オン (18.3 g) を濃塩酸 (6.25 ml) で処理した。熱混合物を濾過し、そして濾液をイソプロパノール (90 ml) で希釈しそして室温にて 17 時間攪拌し、2° に冷却しそして固形物を濾取した (21.6g)。試料 (6 g) を水 (6 ml) とイソプロパノール (10 ml) との混合物から再結晶させて、標題化合物を白色結晶固体 (6 g)、融点 178.5~179.5°、として得た。

分析実測値 C: 59.45、H: 6.45、N: 11.5

$C_{12}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ の計算値

C: 59.1、H: 6.6、N: 11.5%

水分検定実測値 10.23%

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ の計算値 9.85%

例 11

1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 3 - [(2 - メチル - 1 H - イミダゾル - 1 - イル) メチル] - 9 -

メル - 1 H - イミダゾル - 1 - イル) メチル] - 9 - フエニル - 4 H - カルバゾル - 4 - オン・マレエート

2 - メチル - 1 H - イミダゾール (1.4g) を窒素雰囲気下にて、3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 9 - フエニル - 4 H - カルバゾル - 4 - オン・ヒドロクロリド (2.0g) の水 (20 ml) 攪拌懸濁液に加えた。混合物を 90° にて 43 時間加熱し、そして溶媒を淡黄褐色固形物からデカンテーションした。クロロホルムをこの固形物に加え、懸濁液をハイフロ (hyflo) を通過させて濾過し、濾液を乾燥しそして減圧濃縮した。残留淡黄褐色泡体 (2.04g) のクロマトグラフィーでジクロルメタン、エタノールおよび 0.88 水性アンモニア (200:10:1) の混合物で溶離して白色泡体 (1.1g) を得た。この泡体のエタノール (3 ml) 溶液をエタノール (1 ml) 中のマレイン酸 (0.4g) で処理し、次いで乾燥エーテル (40 ml) で処理し、そして得られたガム状物を乾燥エーテル (2 × 40 ml) を用いて

フエニル - 4 H - カルバゾル - 4 - オン・マレエート

1) 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 9 - フエニル - 4 H - カルバゾル - 4 - オン・ヒドロクロリド

1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 9 - フエニル - 4 H - カルバゾル - 4 - オン (3.90g)、ジメチルアミンヒドロクロリド (1.50g) およびパラホルムアルデヒド (0.60g) の氷酢酸溶液を窒素雰囲気中で還流下にて 42 時間攪拌し、放冷しそして減圧濃縮した。残留褐色ガム状物を水 (50 ml)、酢酸エチル (50 ml) および塩水 (20 ml) と共に、0.25 時間攪拌し、そして得られた固形物を濾取し、乾燥エーテル (4 × 30 ml) で洗浄しそして乾燥して、標題化合物 (4.2g) を得た。この固形物の一部 (1.0g) を無水エタノール (10 ml) から 2 回再結晶させて、標題化合物を淡黄褐色粉末 (0.39g)、融点 193°~194° (分解)、として得た。

1) 1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 3 - [(2 - メ

チル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] - 9 - フエニル - 4 H - カルバゾル - 4 - オン・マレエート (1.37g)、融点 165~166° (分解)、として得た。

分析実測値 C: 68.65、H: 5.5、N: 8.7

$C_{23}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ の計算値

C: 68.8、H: 5.3、N: 8.9%

例 12

1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 3 - [(2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] - 4 H - カルバゾル - 4 - オン・ホスフエート (1:1)

1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 3 - [(2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] - 4 H - カルバゾル - 4 - オン (0.61g) を、リン酸 (90%、0.13 ml) と水 (10 ml) との熱混合物中に溶解し、ハイフロ (Hyflo) を通過させて濾過しそして結晶させて、標題化合物 (0.5g)、融点 225°、を得た。

分析実測値 C: 55.1、H: 5.6、N: 10.55

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot H_3PO_4$ の計算値

C: 55.2、H: 5.7、N: 10.7%

例13

1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-9-メチル-3-
[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)
メチル]-4H-カルバゾル-4-オン・シトレ
ート(2:1)

1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-9-メチル-3-
 [(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)
 メチル]-4H-カルバゾル-4-オン(0.89g)
 をクエン酸(0.58g)のエタノール(20ml)熱溶
 液中に溶解しそして結晶させた。得られた結晶体
 を、アセトン/水(2:1、2ml)中に溶かしそ
 してアセトン(20ml)で希釈することにより再結
 晶させて、標題化合物(0.6g)、融点162°、を得
 た。

例14

1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-3-[(2-プロピ
ル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H
-カルバゾル-4-オン・ヒドロクロリド

ヨードメタン(0.75ml)を、3-[(ジメチ
 ルアミノ)メチル]-1, 2, 3, 9-テトラヒド

$C_{19}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ の計算値

C: 65.7、H: 6.5、N: 12.1%

N.m.r δ (CD_3SOCD_3) 0.94(3H, t, CH_3)、1.77
 (2H, 六重項, $CH_2CH_2CH_3$)、1.9-2.15 および
 2.95-3.2(7H, m)、4.32 および 4.71 (2H, ABX,
 $CHCH_2N$)、7.1-8.0(6H, 芳香族)

例15

1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-3-[(2-プロ
ピル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-
4H-カルバゾル-4-オン・ヒドロクロリド

例3gの生成物(0.03g)のメタノール(15ml)
 溶液を室温および常圧にて木炭上に担持した10%
 酸化パラジウム(50%水性ペースト、0.03g)上
 で4時間水素添加した(H_2 取込み、5ml)。触
 媒をろ過分離し、そして母液を減圧蒸発させて油
 状物を得た。エーテルで磨砕すると標題化合物が
 白色固体(0.03g)、融点199°~203℃、とし
 て生成した。

この物質はTLC およびNMR によると例14の
 生成物と同一であつた。

ロ-4H-^カルバゾル-4-オン(2.9g)の乾燥
 DMF(30ml)攪拌溶液に加え、そして溶液を室
 温にて30分間攪拌した。2-プロピル-1H-イ
 ミダゾール(2g)のDMF(5ml)溶液を加え、
 そして溶液を100℃にて2日間攪拌し、冷却しそ
 して炭酸ナトリウム(2N、150ml)と酢酸エチ
 ル(2×100ml)との間に分配した。合わせた抽
 出液を水(100ml)で洗浄し、乾燥しそして減圧
 蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー
 により、ジクロルメタン:エタノール:アンモニ
 ア(400:30:3)で分離して精製し、遊離塩基
 を固形物(1.2g)として得た。試料(0.2g)を
 無水エタノール(5ml)中に溶解し、エーテル性
 塩化水素で酸性化しそして乾燥エーテル(約200
 ml)で希釈して、油状物を得た。引掻くことによ
 り該油状物は結晶して固形物(0.15g)を生じた。
 該塩をメタノールと酢酸イソプロピルとの混合物
 から結晶させて、標題化合物(0.08g)、融点
 206°~208℃、を得た。

分析実測値 C: 65.6、H: 6.8、N: 12.0

例16

1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-9-プロピル-3-
[(2-プロピル-1H-イミダゾル-1-イル)
メチル]-4H-カルバゾル-4-オン・ヒドロ
クロリド

水素化ナトリウム(80%油分散体)を窒素雰
 気にて、例14の生成物(1.0g)の乾燥DMF(20
 ml)攪拌溶液に加え、そして懸濁液を室温にて30
 分間攪拌した。1-ブロムプロパン(0.35ml)
 を加え、そして溶液を40℃にて20時間攪拌した。
 該溶液を炭酸ナトリウム(2N、150ml)と酢酸
 エチル(2×100ml)にて分配した。合わせた抽
 出液を水(100ml)で洗浄し、乾燥しそして減圧
 蒸発させて油状物を得た。該油状物をカラムクロ
 マトグラフィーにより、ジクロルメタン:エタノ
 ール:アンモニア(100:8:1)で分離して精
 製し、純粋な遊離塩基を油状物として得た。該油
 状物を無水エタノール(5ml)中に溶かし、エー
 テル性塩化水素で酸性化し、そして乾燥エーテル
 (200ml)で希釈した。エーテルを生成した油状

物からデカントしそして別の乾燥エーテル (200 ml) で置き換えた。0℃にて一夜貯蔵すると、該油状物は結晶して標題化合物 (0.53g)、融点 144°~147℃、を生じた。

N.m.r. δ (CD_3SOCD_3) 0.90 および 0.93 (6H, t+t, 2xMe), 1.65-2.2 および 2.9-3.25 (10H, m), 4.19 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.32 および 4.71 (2H, ABX, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7.15-8.1 (6H, m, 芳香族)
分析実測値 C: 66.6, H: 7.7, N: 10.0
 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ の計算値
C: 66.3, H: 7.4, N: 10.5%

例17

1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-9-プロピル-4H-カルバゾル-4-オン・マレエート

無水エタノール (20 ml) と乾燥ジメチルホルムアミド (5 ml) との混合物中の例6の生成物 (0.86g) の溶液を室温および常圧にて炭素に担持した5%白金 (0.1g、無水エタノール (10 ml)

ヒドロ-9-メチル-4H-カルバゾル-4-オン

エーテル性塩化水素 (3.0 ml) を、調製3の生成物 (1.90g) のクロロホルム (15 ml) 攪拌氷冷溶液に加え、そして生じた懸濁液を密閉容器内で室温にて16.5時間攪拌し、真空濃縮し、そして残留固形物 (2.27g) をカラムクロマトグラフィーにより、クロロホルムで溶離して精製し、標題化合物 (1.75g)、融点 109~110.5°、を得た。この物質の一部を酢酸エチルから結晶させようとすると、一部分解した。

(ii) 1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン

3-(クロルメチル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-9-メチル-4H-カルバゾル-4-オン (0.50g) および 2-メチル-1H-イミダゾール (1.60g) の乾燥 DMF 溶液を窒素雰囲気下で 90°にて 3.75 時間攪拌し、次に水 (25 ml) 中に注いだ。懸濁液を 1 時間攪拌し、そして固形物

中で予備還元されたもの) 上で 1 時間水素添加した (H_2 取込み = 70 ml)。触媒を過分離しそしてエタノールで洗浄し、そして母液を真空濃縮して約 15 ml にした。残留溶液を攪拌し、水 (50 ml) で希釈しそして沈殿した固形物を採取し、水 (3 × 15 ml) で洗浄しそして乾燥して粉末 (0.73g) を得た。

この物質を還流用エタノール (7 ml) 中に溶かし、母過し、そしてマレイン酸 (0.25g) の還流用無水エタノール (1 ml) 溶液を加えた。攪拌溶液を乾燥エーテル (50 ml) で希釈して、標題化合物 (0.84g)、融点 150~151°、を得た。

分析実測値 C: 65.8, H: 6.1, N: 9.3

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ の計算値

C: 65.9, H: 6.2, N: 9.6%

例18

1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン
(i) 3-(クロルメチル)-1, 2, 3, 9-テトラ

を採取し、水 (3 × 20 ml) で洗浄しそして 50°にて減圧乾燥した。この固形物 (0.53g) のカラムクロマトグラフィーでジクロルメタン、エタノールおよび 0.88 水性アンモニア (150:10:1) の混合物で溶離すると、標題化合物 (0.45g)、融点 228~229°、が得られた。この物質は TLC および NMR によると例7の生成物と同一であつた。

例19

1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン

2, 3-ジクロル-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (170mg) の乾燥テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液を窒素下にて、テトラヒドロフラン (3.5 ml) と水 (0.4 ml) との混合物中の調製4の生成物 (100mg) の攪拌氷冷懸濁液に滴加した。得られた青色溶液を 1.5 時間攪拌し、次に減圧濃縮した。残留固形物のカラムクロマトグラフィーでジクロルメタン、エタノールおよび

0.88 アンモニア (150:10:1) の混合物で溶離して、標題化合物 (45mg)、融点 $227^{\circ}\sim 228.5^{\circ}$ 、を得た。この物質は TLC および NMR によると例 7 の生成物と同一であつた。

例 20

1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 3 -
[(2 - メチル - 1 H - イミダゾル - 1 - イル)
メチル] - 4 H - カルバゾル - 4 - オン

2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (80mg) の乾燥テトラヒドロフラン (1.5ml) 溶液を窒素下に、テトラヒドロフラン (3.5ml) と水 (0.4ml) との混合物中の調製 5 の生成物 (100mg) の攪拌氷冷懸濁液に滴加した。得られた青色溶液を 1.5 時間破拌し、次に赤色懸濁液を減圧濃縮した。残留固形物のカラムクロマトグラフィーでジクロロメタン、エタノールおよび 0.88 アンモニア (150:10:1) の混合物で溶離して、標題化合物を白色固形物 (0.47g)、融点 $227.5^{\circ}\sim 229^{\circ}$ 、として得た。この物質は TLC および NMR によると例 7 の生成物と

と同一であつた。

例 21

38 - 1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 3 - [(2 -
メチルイミダゾル - 1 - イル) メチル] - 9 -
メチル - 4 H - カルバゾル - 4 - オン・マレエート

例 7 の生成物 (0.5g) の溶液を熱メタノール (30ml) 中に溶解しそして (+) - ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸一水和物 (0.7g) のメタノール (10ml) 熱溶液で処理し、そして得られた溶液を一夜結晶させて所望の塩 (0.68g) を得た。この塩を熱ジメチルホルムアミド (DMF, 20ml) 中に溶解し、熱水 (10ml) で希釈しそして一夜結晶させた。生成物を回収し、そして減圧乾燥して、鏡像異性体的に約 90% 純粋な (NMR にて示される) (+) - ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 (0.23g)、融点 $231\sim 233^{\circ}$ 、を得た。この塩の試料 (0.15g) を 8% 重炭酸ナトリウム (25ml) とクロロホルム (2×25ml) とに分配した。合わせた抽出液を乾燥しそして減圧蒸発させて、純粋な遊離塩基 (0.07g) を得た。この塩基をメタノール (5ml)

中に溶解し、マレイン酸 (0.03g) で酸性化しそして塩を過剰の乾燥エーテル (80ml) の添加により沈殿させて、標題化合物 (0.062g)、融点 $142\sim 145^{\circ}$ 、を得た。TLC シリカ、ジクロロメタン/エタノール/0.88 アンモニア (100:8:1) R_f 0.3、検出 U.V. およびヨウ化白金酸、例 7 の生成物と同一。鏡像異性体比は 1H NMR で測定して 93:7 (S:R) であつた。マレイン酸塩の試料はメタノール中で著しい光学旋回を示さなかつた。マレイン酸塩から再生した遊離塩基は $[\alpha]_D^{25} -14 (c\ 0.19, MeOH)$ を与えた。

例 22

3R - 1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル -
3 - [(2 - メチル - 1 H - イミダゾル - 1 -
イル) メチル] - 4 H - カルバゾル - 4 - オン・マ
レエート

例 7 の生成物 (0.5g) の溶液を熱メタノール (30ml) 中に溶解しそして (-) - ジ - p - トルオイル - L - 酒石酸一水和物 (0.7g) のメタノール (10ml) 熱溶液で処理し、そして得られた溶液を

一夜結晶させて所望の塩 (0.8g) を得た。この塩を熱ジメチルホルムアミド (DMF, 20ml) 中に溶解し、熱水 (10ml) で希釈しそして 3 日間結晶させた。生成物を回収し、そして減圧乾燥して鏡像異性体的に約 95% 純粋な (NMR にて示される) (-) - ジ - p - トルオイル - L - 酒石酸塩 (0.26g)、融点 $170\sim 172^{\circ}$ 、を得た。この塩の試料 (0.2g) を 8% 重炭酸ナトリウム (25ml) クロロホルム (2×25ml) とに分配した。合わせた抽出液を乾燥しそして減圧蒸発させて純粋な遊離塩基 (0.12g) を得た。該塩基をメタノール (5ml) 中に溶解し、マレイン酸 (0.045g) で酸性化しそして塩を過剰の乾燥エーテル (80ml) の添加により沈殿させて、標題化合物 (0.08g)、融点 $142\sim 145^{\circ}$ 、を得た。

TLC シリカ、ジクロロメタン/エタノール/0.88 アンモニア (100:8:1) R_f 0.3、検出 U.V. およびヨウ化白金酸、例 7 の生成物と同一。エナンチオマー比は 1H NMR で測定して >95:3 であつた。マレイン酸塩の試料はメタノール中

で著しい光学旋回を示さなかつた。マレイン酸塩から再生した遊離塩基は、 $[\alpha]_D +16^\circ$ (c 0.34, MeOH) を与えた。

下記の例は、1,2,3,9-テトラヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-4H-カルバゾル-4-オン・ヒドロクロリド二水和物を活性成分として含む(該ヒドロクロリド二水和物1.25gはその遊離塩基1.00gを含む)本発明による薬学的配合物を例示するものである。本発明の他の化合物も同様の態様で配合することができる。

経口投与用の錠剤

錠剤は、直接圧縮又は湿式造粒のような通常の方法で製造することができる。

錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような適当な膜形成性材料で、標準的方法を用いてフィルム被覆することができる。或いは錠剤は糖被覆することができる。

直接圧縮法

錠剤	mg/錠
----	------

他の強度の錠剤は、活性成分対賦形剤の比又は圧縮物重量を変えそして適したパンチを用いることにより製造し得る。

湿式造粒法

慣用の錠剤	mg/錠
活性成分	2.5
ラクトース BP	151.5
澱粉 BP	30.0
前もつてゼラチン状にしたとうもろこし澱粉 BP	15.0
ステアリン酸マグネシウム BP	1.5
圧縮物重量	200.0

活性成分を適当な篩を通してふるいそしてラクトース、澱粉および前もつてゼラチン状にしたとうもろこし澱粉とブレンドする。純粋な水の適当容量を加えそして粉末体を造粒する。乾燥後、粒状体をふるいそしてステアリン酸マグネシウムをブレンドする。次に粒状体を、7 mm 径パンチを用いて錠剤に圧縮する。

他の強度の錠剤は、活性成分対ラクトースの比

活性成分	4.688	28.125
リン酸水素カルシウム BP*	83.06	87.75
クロスカルメロース (Croscarmellose)ナトリウム NF	1.8	1.8
ステアリン酸マグネシウム BP	0.45	0.45
圧縮物重量	90.0	118.0

* 直接圧縮に適した等級品

活性成分を60メッシュ篩を通過させ、リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムとブレンドした。得られたミックスを、5.5 mm の平たい傾斜刃パンチを取付けたマネステイ (Manesty) F₃ 錠剤機を用いて錠剤に圧縮した。

舌下錠	mg/錠
活性成分	2.5
圧縮可能な糖 NF	62.5
ステアリン酸マグネシウム BP	0.5
圧縮物重量	65.0

活性成分を適当な篩を通してふるい、賦形剤とブレンドしそして適当なパンチを用いて圧縮する。

又は圧縮物重量を変えそして適したパンチを用いることにより製造し得る。

舌下錠	mg/錠
活性成分	2.5
マニトール BP	56.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5.0
ステアリン酸マグネシウム BP	1.5
圧縮物重量	65.5

活性成分を適当な篩を通してふるいそしてマニトールおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースとブレンドする。純粋な水の適当容量を加えそして粉末体を造粒する。乾燥後、粒状体をふるいそしてステアリン酸マグネシウムとブレンドし、そして次に適当なパンチを用いて錠剤に圧縮する。

他の強度の錠剤は、活性成分対マニトールの比又は圧縮物重量を変えそして適したパンチを用いることにより製造し得る。

カプセル	mg/錠
活性成分	2.5
* 澱粉 1500	97.0

ステアリン酸マグネシウム BP	1.0
充填重量	100.0

* 直接圧縮可能な微粉形体のもの

活性成分をふるいそして賦形剤とブレンドする。ミックスをサイズNo 2 の硬ゼラチンカプセル中に適当な機械を用いて充填する。他の投与量は充填重量を変えそして必要に応じてカプセルのサイズを合うように変更することにより製造し得る。

シロップ

これはしよ糖含有物又はしよ糖無添加物のいずれであつてもよい。

A. しよ糖シロップ	mg/5ml 服量
活性成分	2.5
しよ糖 BP	2750.0
グリセリン BP	500.0

緩衝剤	}	必要に応じて
風味料		
着色剤		
保存剤		

純水 BP を加えて	5.0ml
------------	-------

活性成分、緩衝剤、風味料、着色剤および保存剤をいく量かの水に溶解しそしてグリセリンを加える。水の残量を加熱してしよ糖を溶かしそして次に冷却する。二つの溶液を合わせ、容量を調整しそして混合する。シロップを濾過により透明化させる。

B. しよ糖無添加物	mg/5ml の投与量
活性成分	2.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (粘度タイプ 4000)	22.5

緩衝剤	}	必要に応じて
風味料		
着色剤		
保存剤		

純水 BP を加えて	5.0ml
------------	-------

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを熱水中に分散し、冷却しそして次に活性成分および配合物の他の成分を含む水溶液と混合する。得られた溶液の容量を調整しそして混合する。シロップを濾過により透明化させる。

注射液

注射は静脈又は皮下の経路により投与することができる。

注射液	$\mu\text{g/ml}$
活性成分	50 800
希塩酸 BP を加えて	pH3.5 pH3.5
塩化ナトリウム注射液 BP を加えて 1ml	1ml

活性成分を適当な容量の塩化ナトリウム注射液 BP 中に溶解し、得られた溶液の pH を希塩酸 BP で pH 3.5 に調整し、次に溶液を塩化ナトリウム注射液 BP を用いてある量にしそして十分に混合する。溶液をタイプ 1 の透明ガラス 5 ml アンブレル中に充填し、それを空気の上部空間下にて該ガラスの溶融により密閉し、次に 120° にて 15 分間以上オートクレーブ処理することにより殺菌する。

計量投与量を加圧したエアロゾル

懸濁エアロゾル	mg/計量投与量	缶当り
微細化活性成分	0.250	66mg
オレイン酸 BP	0.020	5.28mg
トリクロルフルオルメタン BP	23.64	5.67g

ジクロルジフルオルメタン BP	61.25	14.70g
-----------------	-------	--------

活性成分を流体エネルギーミル内で微粒子サイズ範囲に微細化する。オレイン酸をトリクロルフルオルメタンと 10~15℃ の温度で混合し、そして微細化薬剤を高剪断力ミキサーで溶液内に混入する。懸濁液をアルミニウムエアロゾル缶中に計量し、そして懸濁液 85mg を供給する適当な計量バルブを該缶にクリンプ止めし、そしてジクロルジフルオルメタンを該バルブを通して該缶中に加圧充填する。

溶液エアロゾル	mg/計量投与量	缶当り
活性成分	0.25	30.0mg
エタノール BP	7.500	1.80g
トリクロルフルオルメタン BP	18.875	4.35g
ジクロルジフルオルメタン BP	48.525	11.65g

適当な表面活性剤、例えばスパン (Span) 85 (ソルビタントリオレート)、上のオレイン酸 BP もまた含め得る。

活性成分をエタノール (オレイン酸又は表面活性剤を使用する場合はそれと共に) 中に溶かす。

アルコール溶液を適当なエアロゾル容器内に計量し、次いでトリクロルフルオルメタンを計量して加える。適当な計量バルブを容器上にクランプ止めし、そしてジクロルフルオルメタンを、バルブを通して該容器内に圧力充填する。

吸入用カートリッジ mg/カートリッジ

活性成分(微細化) 0.5
ラクトース BPを加えて 25.00

活性成分を、通常の錠剤等級ラクトースと高エネルギーミキサー内でブレンドする前に流体エネルギーミル内で微細化する。粉末ブレンド物を適当なカプセル化機で63 硬ゼラチンカプセル中に充填する。カートリッジの内容物は粉末吸入器を用いて投与する。

生理活性

本発明化合物によつて「神経単位」5HT リセプターに誘導された応答の拮抗性は、Ireland S.J., Straughan D.W. および Tyers M.B.: British Journal of Pharmacology, 77, 16p, 1982 に記載された方法によつてイン・

ビトロで測定することができる。この試験の結果は pA_2 値として下表に示されている。この値は、拮抗剤存在下の 5HT の ED_{50} の 2 倍の効果を拮抗剤不在の ED_{50} の効果に低減させるのに必要な拮抗剤のモル濃度の負対数、と定義されるものである。

化合物例番号	ラットの分離 迷走神経算出 pA_2
1 a	8.6
1 c	8.9
1 d	8.0
1 g	6.4
3 c	8.6
4 d	8.7
4 e	8.2
4 f	7.7
5	8.5
6	8.7
9	9.1

本発明の化合物によつて「神経単位」5HT リ

セプターに誘導された応答の拮抗性は、5HT 誘導ベツァルト・ヤーリツシュ反射に対する化合物の影響を測定することによつてイン・ビボで評価することができる。この試験は、Collins D.P. および Fortune R.H.: British Journal of Pharmacology 80, 570P, 1983 に記載されている。結果は下表に ED_{50} として示してあるが、この値は 5HT 誘導反射を 50% 抑制するのに必要な投与量を示すものである。

化合物例番号	ED_{50} ($\mu g/kg$)
1 a	7
5	3.2
6	2.5
9	11.6

毒性

これらの化合物についてマウスに種々の投与量で静脈内投与を行なうことによつて急性毒性についての知見が得られた。

供試動物の生存が 50% 未満となる投与量は、化

合物 1 a については $5.2 mg/kg$ であり、化合物 5、6 および 9 については $10 mg/kg$ より大であつた。ベツァルト・ヤーリツシュ反射の抑制についての ED_{50} 値 (p.o.) との関係で、致死投与量は一般に 1000 倍大であることが判る。

出願人代理人 猪 股 清

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
// C 07 D 209/86		7306-4C
209/88		7306-4C
(C 07 D 403/06		7431-4C
209:00		7306-4C
233:00)		7133-4C

優先権主張 ②1984年10月15日③イギリス(GB)④8425959

⑦発明者 ジョージ、ブランチ、 イギリス国バツキンガムシャー、ジェラツズ、クロス、チ
エワン ヤルフオント、セント、ピーター、ゴールド、ヒル、イー
スト、12エー